

## RESUME DU PROTOCOLE DE RECHERCHE RASTAT

<b>PROMOTEUR</b>	Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse
<b>INVESTIGATEUR COORDINATEUR</b>	Dr Thomas EDOUARD, MD, PhD Unité d'Endocrinologie, Maladies Osseuses et Génétique Hôpital des Enfants, CHU de Toulouse 330 Avenue de Grande Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex 9, France Tel: +33 (0)5 34 55 85 55 Email: <a href="mailto:edouard.t@chu-toulouse.fr">edouard.t@chu-toulouse.fr</a>
<b>TITRE</b>	<b>Traitement par inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (simvastatine) des anomalies de la croissance et de l'os des enfants présentant un syndrome de Noonan : un essai thérapeutique de phase III, multicentrique, randomisé, contrôlé contre placebo, en double aveugle.</b> Acronyme : RASTAT
<b>RATIONNEL</b>	<p>Le syndrome de Noonan (SN) est une maladie autosomique dominante relativement fréquente caractérisée par une dysmorphie faciale, des anomalies cardiaques, un retard de développement et un retard statural. Ce syndrome est principalement causé par des mutations gain-de-fonction du gène <i>PTPN11</i> qui code pour la tyrosine phosphatase SHP2. La conséquence la mieux connue de ces mutants est une activation de la voie de signalisation Ras/MAPK qui est responsable des différentes atteintes retrouvées dans ce syndrome. Des mutations dans plusieurs gènes codants pour d'autres composants de la voie Ras/MAPK, résultant en son hyperactivation, ont également été retrouvées dans des syndromes phénotypiquement très proches du syndrome de Noonan. Ce groupe de maladies est actuellement regroupé sous le terme de "Rasopathies".</p> <p>Le retard de taille, en rapport avec une insensibilité à l'hormone de croissance (<i>growth hormone</i>, GH), et les anomalies squelettiques (pectus, scoliose, ostéopénie) sont des préoccupations importantes dans le SN. A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique efficace de ces atteintes. Etant donné le rôle de l'activation de la voie Ras/MAPK dans la physiopathologie du SN, des stratégies thérapeutiques visant à réduire cette activation semblent très prometteuses.</p> <p>Récemment des inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase, également connus sous le</p>

	<p>nom de “statines”, ont été suggérés comme ayant un potentiel thérapeutique pour les Rasopathies en diminuant l’activation de la voie Ras/MAPK.</p> <p>Les statines (simvastatine) ont été testées dans des modèles murins et également lors d’études cliniques pour le traitement des déficits cognitifs des enfants présentant une neurofibromatose de type 1 (NF1) avec des résultats discordants mais une bonne tolérance. Récemment, il a été démontré que les statines pouvaient également corriger les anomalies osseuses dans un modèle murin d’achondroplasie, caractérisé au niveau physiopathologique par une activation de la voie Ras/MAPK au niveau de la plaque de croissance.</p> <p>Etant donné que la croissance est habituellement normale à la naissance chez les patients SN et que le retard statural apparait progressivement au cours de l’enfance, nous postulons que la modulation de l’activation de la voie Ras/MAPK par les statines pourrait atténuer le retard statural. Afin de tester cette hypothèse, nous souhaitons réaliser pour la première fois un essai thérapeutique prospectif, randomisé, contrôlé contre placebo, en double aveugle sur l’utilisation des statines chez les enfants SN.</p> <p>L’autorisation de mise sur le marché des statines est déjà acceptée pour le traitement des enfants présentant une hypercholestérolémie familiale et il existe de nombreuses données rassurantes à travers le monde concernant la tolérance de ce traitement.</p>
<p><b>OBJECTIFS</b></p>	<p><b>Objectif primaire :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer l’effet sur la croissance d’un traitement par simvastatine d’un an chez des enfants SN.</li> </ul> <p>Les variations des taux sériques d’IGF-1 (un des meilleurs marqueurs biologiques pour évaluer la sensibilité à GH), exprimés en z-score selon le sexe et l’âge, seront évaluées.</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <p>Evaluer l’effet d’un traitement par simvastatine d’un an sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les paramètres cliniques (vitesse de croissance, taille, indice de masse corporelle, tour de taille) et hormonaux (IGFBP-3)</li> <li>• Les paramètres osseux et de la plaque de croissance</li> <li>• La fonction cardiaque</li> <li>• Les déficits cognitifs et les troubles du comportement</li> <li>• Le métabolisme lipidique et glucidique</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La compliance au traitement</li> <li>• Les effets secondaires</li> </ul>
<b>TYPE D'ETUDE</b>	Essai thérapeutique de phase III, prospectif, multicentrique (national), randomisé, contrôlé contre placebo (ratio 1 : 1), en double aveugle (patient/investigateur)
<b>CRITERES D'INCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SN confirmé génétiquement (mutation dans un des gènes suivants : <i>PTPN11</i>, <i>SOS1</i>, <i>RAF1</i>, <i>KRAS</i>, <i>RIT1</i>, <i>SPRED</i>, ou <i>SHOC2</i>)</li> <li>• Fille âgée de 6 à 15 ans, non réglée, dont l'âge osseux est <math>\leq</math> 13 ans</li> <li>• Garçon âgé de 6 à 16 ans dont l'âge osseux est <math>\leq</math> 14 ans</li> <li>• Diminution de la vitesse de croissance (<math>\leq</math> -1 DS) et/ ou retard de taille (taille <math>\leq</math> - 2 DS ou <math>\leq</math> -1.5 SDS de la cible génétique)</li> <li>• Consentement éclairé des titulaires de l'autorité parentale</li> <li>• Enfant affilié à un régime de sécurité sociale ou équivalent</li> </ul>
<b>CRITERES D'EXCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids &lt; 20 kg</li> <li>• Contre-indication au traitement par simvastatine : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Augmentation des taux sériques d'ASAT et/ou d'ALAT (&gt; 1.5 fois la limite supérieure de la normale), ou de créatine phosphokinase (CPK) (&gt; 1.5 fois la limite supérieure de la normale)</li> <li>○ Elévation prolongée inexplicée des transaminases sériques</li> <li>○ Hypersensibilité connue à la simvastatine ou aux excipients présents dans le comprimé de simvastatine</li> <li>○ Traitement par des inhibiteurs de la CYP3A4 entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC (itraconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteurs de protéase du VIH (nelfinavir), bocéprévir, télaprévir, érythromycine, clarithromycine, téliithromycine, néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat)</li> <li>○ Traitement par gemfibrozil, ciclosporine ou danazol</li> <li>○ Intolérance au galactose</li> <li>○ Patient présentant un déficit en lactase de Lamp</li> <li>○ Patient présentant un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose</li> </ul> </li> <li>• Traitement stimulant de la croissance : GH et IGF-1 recombinantes humaines dans les trois mois précédant l'inclusion</li> </ul>

<p><b>TRAITEMENT DE L'ETUDE</b></p>	<p>Dans cette étude, l'administration de simvastatine sera comparée à un placebo.</p> <p>Les participants prendront, le matin en une prise, 10 mg par jour de simvastatine pendant le premier mois, puis 20 mg par jour pendant le deuxième mois. Du troisième au douzième mois, la dose sera maintenue à 20 mg par jour chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou augmentée à 40 mg par jour chez les enfants de plus de 12 ans.</p> <p>Cette dose est basée sur la dose recommandée maximale pour le traitement des enfants présentant une hypercholestérolémie familiale.</p>
<p><b>CRITERES DE JUGEMENT</b></p>	<p><b>Critère de jugement principal :</b></p> <p><b>Variation des taux sériques d'IGF-1 (exprimés en z-score) au cours d'un traitement par simvastatine ou placebo</b></p> <p><b>Critères de jugement secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Paramètres de croissance :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Taille, poids, indice de masse corporelle et tour de taille</li> <li>○ Taux sériques d'IGFBP-3</li> </ul> </li> <li>• <b>Paramètres de la plaque de croissance et de l'os :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Taux sériques de <i>C-type natriuretic peptide</i> (CNP) et d'<i>amino-terminal propeptide of CNP</i> (NTproCNP) (marqueurs de la plaque de croissance)</li> <li>○ Taux sériques des phosphatases alcalines osseuses (<i>bone alkaline phosphatase</i>, BAP), marqueur de formation osseuse, et des marqueurs de dégradation du collagène (<i>carboxy-terminal collagen crosslinks</i>, CTX), marqueur de résorption osseuse</li> <li>○ Contenu minéral osseux, densité minérale osseuse de surface ou volumétrique du corps entier (sans tête) et du rachis lombaire (L2-L4), mesurés par DXA</li> </ul> </li> <li>• <b>Fonction cardiaque (échographie cardiaque)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Epaisseur maximale de la paroi du ventricule gauche</li> <li>○ Fonction diastolique du ventricule gauche en utilisant le flux mitral et le doppler tissulaire pulsé pour enregistrer les ratios Ea, Aa, Ea/Aa, and E/Ea</li> </ul> </li> <li>• <b>Déficits cognitifs et troubles du comportement</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Echelle « <i>Child Behavior Checklist</i> » (CBCL)</li> </ul> </li> <li>• <b>Métabolisme lipidique et glucidique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Taux lipidiques (cholestérol total, cholestérol [<i>high-density</i></li> </ul> </li> </ul>

	<p><i>lipoprotein</i>], cholestérol [<i>low-density lipoprotein</i>], et triglycérides)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Taux sériques de leptine et adipokines</li> <li>○ Masse grasse mesurée par DXA</li> <li>○ Indices de sensibilité à l'insuline basés sur les mesures de glycémie et insulinémie à jeun (HOMA et QUICKI)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Compliance au traitement</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse des questionnaires</li> <li>○ Compte des capsules</li> </ul> </li> <li>● <b>Effets secondaires</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Signes musculaires (myalgie, myopathie, ou rhabdomyolyse)</li> <li>○ Augmentation des CPK</li> <li>○ Augmentation des ASAT et ALAT</li> </ul> </li> </ul>
<b>TAILLE DE L'ECHANTILLON</b>	62 patients NS (31 sous simvastatine + 31 sous placebo)
<b>NOMBRE DE CENTRES PREVUS</b>	10 centres
<b>DUREE DE L'ETUDE</b>	<p>Durée de la période d'inclusion : 24 mois</p> <p>Durée de participation de chaque participant : 12 mois</p> <p>Durée totale de l'étude : 36 mois</p>
<b>ANALYSE STATISTIQUE</b>	<p>L'analyse primaire de l'efficacité consistera en une comparaison entre les 2 groupes de patient (simvastatine <i>versus</i> placebo) des variations des taux d'IGF-1 au cours des 12 mois de traitement. Etant donné que ce paramètre sera mesuré plusieurs fois pendant les 12 mois de traitement, la différence entre les 2 groupes sera estimée en utilisant un modèle longitudinal de régression linéaire mixte des variations par rapport à l'état initial (simvastatine <i>versus</i> placebo), ajusté par la valeur d'IGF-1 basale et les 2 variables de stratification (sexe et statut pubertaire).</p> <p>Dans le modèle linéaire mixte, une analyse en intention de traiter incluant les patients perdus de vue après les premiers mois de traitement est encore possible et valide sous l'hypothèse « ne manquant pas au hasard » (<i>Missing At Random, MAR</i>).</p> <p>Les critères de jugement secondaires seront décrits par groupe et analysés suivant les mêmes principes que l'analyse du critère de jugement principal. Aucune correction des tests multiples ne sera appliquée pour les critères secondaires.</p> <p>Le pourcentage d'effets secondaires sera comparé entre les groupes (en utilisant une analyse bivariée et une régression logistique multivariée sur le traitement, ajustée pour le sexe et le stade pubertaire).</p>

	<p>Les indicateurs de compliance (gélules restantes, questionnaires de compliance) seront décrits et comparés entre les groupes (analyse bivariée).</p> <p>Les analyses statistiques seront réalisées par un statisticien de l'USMR du centre hospitalier universitaire de Toulouse, en utilisant Stata® v11.2. Toutes les analyses seront basées sur des comparaisons bilatérales et une erreur de type I de 5%, sans correction pour les tests multiples.</p>
<p><b>CONSEQUENCES ATTENDUES</b></p>	<p>Nous faisons l'hypothèse que la simvastatine pourrait-être un traitement efficace de la croissance des enfants SN.</p> <p>Nous attendons que le traitement améliore significativement les taux d'IGF-1 (un des meilleurs marqueurs biologiques pour évaluer la sensibilité à GH) ainsi que les paramètres de la plaque de croissance (CNP et NTproCNP) et de l'os (BAP et CTX).</p> <p>En régulant l'activation de la voie Ras/MAPK, il est probable que le traitement par statines puisse également améliorer les autres atteintes du SN notamment le retard de développement et les cardiopathies progressives (cardiomyopathie hypertrophique).</p> <p>L'efficacité des statines dans le SN permettrait également de tester ce traitement dans les autres maladies du groupe des Rasopathies qui est un des groupes d'anomalie congénitale du développement le plus fréquent.</p>